儿童过敏性紫癜肠道菌群的变化及意义

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0656

张莉，张建江，窦文杰，曾慧勤，王琴

基金项目： 2020 年河南省医学科技攻关计划项目（SBGJ202003050）；河南省高等学校重点科研项目计划（21A320070）。

450052 河南郑州，郑州大学第一附属医院儿科 河南省儿童肾脏病临床诊疗中心
*通信作者：张建江，主任医师；E-mail: zhangjianjiang10@163.com

临床试验注册号：2019-KY-268

【摘要】背景 目前国内外有一些关于过敏性紫癜患儿较健康儿童肠道菌群变化的研究，但研究数量不多，且尚未见关于紫癜性肾炎患儿疾病早期的肠道菌群的相关报道。**目的** 研究儿童过敏性紫癜肠道菌群的变化，探讨过敏性紫癜肠道菌群的变化及其在疾病发生发展中的作用。**方法** 选择郑州大学第一附属医院儿科自 2019 年 07 月至 2019 年 09 月收治的 37 例过敏性紫癜初治患儿作为研究组（A 组），另外选择 12 例健康儿童作为对照组（B 组）；并对过敏性紫癜患儿随访 6 个月，根据有无肾损伤进行分组，无肾损伤患儿为 A1 组，有肾损伤患儿为 A2 组，也就是紫癜性肾炎组。应用高通量测序技术对所有入组对象的肠道菌群进行测序及分析，利用 LEfSe 分析找到组间差异显著的物种。**结果** ①PCoA 分析显示 A 组肠道菌群群落结构与 B 组有差异，Adonis 分析表明，A 组与 B 组两组之间菌群群落结构差异有统计学意义（R^2=0.044，P=0.005）。PCoA 分析显示 A1 组、A2 组和 B 组三组之间肠道菌群群落结构均有差异，Adonis 分析表明，A1 组与 B 组两组之间菌群群落结构差异有统计学意义（R^2=0.086，P=0.006），A2 组与 B 组两组之间菌群群落结构差异有统计学意义（R^2=0.061，P=0.006），A1 组与 A2 组两组之间菌群群落结构差异有统计学意义（R^2=0.043，P=0.045）。②LEfSe 分析显示，A 组和 B 组进行比较，A 组中布劳特氏菌属（Blautia）、金黄杆菌属（Chryseobacterium）、Agathobacter 和罗斯伯里氏菌属（Roseburia）的微生物显著降低，巨单胞菌属（Megamonas）和肠球菌属（Enterococcus）的微生物显著增加（LDA＞4.0）；A1 组和 A2 组进行比较，A1 组中纺锤状细菌属（Christensenella）和拟杆菌属（Bacteroides）的微生物显著增加，A2 组中乳杆菌属（Lactobacillus）和罗斯氏菌属（Rothia）的微生物显著增加（LDA＞4.0）。结论 ①过敏性紫癜患儿存在肠道菌群紊乱，表现为肠道菌群中产生丁酸的有益菌减少，而机会病原体增多，肠道菌群紊乱可能与过敏性紫癜的发病有关。②在疾病早期紫癜性肾炎患儿的肠道菌群已经与过敏性紫癜无肾损伤患儿出现差异，疾病早期时的肠道菌群紊乱可能与紫癜性肾炎的发生有关。

【关键词】 儿童；过敏性紫癜；紫癜性肾炎；肠道菌群；高通量测序技术

The changes and significance of intestinal flora in children with Henoch-Schönlein purpura

ZHANG Li, ZHANG Jian-Jiang, DOU Wen-Jie, ZENG Hui-Qin, WANG Qin

Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Pediatric Nephrology Clinical Center of

Henan Province, Zhengzhou 450052, China

*Corresponding authors: Zhang J-J, chief physician; E-mail: zhangjianjiang10@163.com

【Abstract】 **Background** At present, there are some studies at home and abroad on the changes of intestinal flora in children with Henoch-Schönlein purpura compared with healthy children, but the number of studies is not large, and there is no relevant report on the intestinal flora in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis in the early stage of the disease. **Objective** To study changes in the intestinal flora of children with Henoch-Schönlein purpura, to investigate the changes of intestinal flora of Henoch-Schönlein purpura and its role in the occurrence and development of disease. **Methods** 37 cases of newly diagnosed Henoch-Schönlein purpura treated in the Department of Pediatrics of the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from July 2019 to September 2019 were selected as the study group (group A), another 12 healthy children were selected as the control group (group B); follow-up for children with Henoch-Schönlein purpura for 6 months, grouping based on the presence or absence of kidney injury, children without kidney injury were group A1, and children with kidney injury were group A2, that was Henoch-Schönlein purpura nephritis group. High-throughput sequencing technology was used to sequence and analyze the intestinal flora of all subjects, LEfSe analysis to find species with significant differences between groups. **Results** ①PCoA analysis showed that the intestinal flora community structure in group A was different from that in group B, Adonis analysis showed the difference in the bacterial community structure between group A and group B was statistically significant (R^2=0.044, P=0.005). PCoA analysis showed, differences in intestinal flora community structure between each of the group A1, group A2 and group B, Adonis analysis showed the difference in the bacterial community structure between group A1 and group B was statistically significant (R^2=0.086，P=0.006), the difference in the bacterial community structure between group A2 and group B was statistically significant (R^2=0.061，P=0.006), the difference in the bacterial community structure between group A1 and group A2 was statistically significant (R^2=0.043，P=0.045). ②LEfSe analysis showed, compared group A and group B, in group A, the microorganisms of Blautia, Chryseobacterium, Agathobacter and Roseburia were significantly reduced, and the microorganisms of Megamonas and Enterococcus were significantly increased (LDA＞4.0); compared group A1 and group A2, the microorganisms of Christensenella and Bacteroides increased significantly in group A1, the microorganisms of Lactobacillus and Rothia increased significantly in group A2 (LDA＞4.0). **Conclusions** ①Intestinal flora disorders in children with Henoch-Schönlein purpura, manifested as reduction of beneficial bacteria producing butyrate in the intestinal flora, and more opportunistic pathogens, intestinal flora disorders might be related to the occurrence of Henoch-Schönlein purpura. ②In the early stage of the disease, the intestinal flora of children with Henoch-Schönlein purpura nephritis had been different from children with Henoch-Schönlein purpura without kidney injury, disorders of the intestinal flora in the early stages of the disease might be related to the occurrence of Henoch-Schönlein purpura nephritis.

【Key words】 Children; Henoch-Schönlein purpura; Henoch-Schönlein purpura nephritis; Intestinal flora; High-throughput sequencing technology

前言

过敏性紫癜（Henoch-Schönlein purpura，HSP），是儿童时期最常见的全身性小血管的白细胞碎裂性血管炎[1]，发病率约为 10-20/10 万，其长期预后取决于是否累及肾脏及肾脏的损伤程度，约 20%-80%的过敏性紫癜患儿可累及肾脏，即紫癜性肾炎（Henoch-Schönlein purpura nephritis, HSPN），且约 1%的患儿会发展为终末期肾脏病（end-stage renal disease, ESRD），约占儿童终末期肾脏病的 1%-2%[2]。

人类微生物存在于皮肤、口腔、胃肠道、呼吸道和泌尿生殖道中[3]，其中大部分定居在消化道中，通常被称为肠道菌群[4]。肠道菌群数量几乎是人体细胞数量的 10 倍以上，且其编码的遗传信息是人类基因组的 150 倍；肠道菌群的多样性同样令人震惊，该细菌通常由拟杆菌门、厚壁菌门、变形杆菌门和疣微菌门为代表[5, 6]。肠道菌群是人类健康的重要组成部分，其组成和活性受到破坏会导致多种疾病[7]。目前国内外有一些关于过敏性紫癜患儿较健康儿童肠道菌群变化的研究，但研究数量不多，且尚未见关于紫癜性肾炎患儿疾病早期的肠道菌群的相关报道。

因此，本研究围绕儿童过敏性紫癜及紫癜性肾炎疾病早期肠道菌群的变化来展开，旨在探讨过敏性紫癜肠道菌群的变化及其在疾病发生发展中的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

前瞻性选择郑州大学第一附属医院儿科自 2019 年 07 月至 2019 年 09 月收治的 37 例过敏性紫癜初治患儿作为研究组（A 组），并随访 6 个月，根据有无肾损伤进行分组，无肾损伤组为 A1 组（13 例），有肾损伤组为 A2 组（24 例），也就是紫癜性肾炎组；另外选择 12 例健康儿童作为对照组（B 组）。研究组入组标准：（1）过敏性紫癜的诊断符合 2013 年中华医学会儿科学分会免疫学组制定的儿童过敏性紫癜循证诊治建议[8]， 紫癜性肾炎的诊断符合 2016 年中华医学会儿科学分会肾脏学组紫癜性肾炎诊治循证指南[9]。（2）入院前 30 天内无胃肠道病史（过敏性紫癜引起的腹痛除外）；（3）入院前 30 天无抗生素、微生态制剂、糖皮质激素及免疫抑制剂使用史；（4）入院前 30 天无突然的生活环境和饮食结构的改变；（5）无营养不良、免疫系统缺陷或先天性遗传代谢病。对照组入组标准：（1）30 天内无胃肠道病史；（2）无哮喘、过敏性咳嗽等过敏性疾病史；（3）30 天内无抗生素、微生态制剂、糖皮质激素及免疫抑制剂使用史；（4）30 天内无突然的生活环境和饮食结构的改变；（5）无器质性疾病。本研究通过郑州大学第一附属医院科研项目伦理审查委员会审批，且所有研究对象家属均签署知情同意书（2019-KY-268）。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料：搜集过敏性紫癜患儿与健康对照组儿童的一般资料，包括年龄、性别、身高、体重等指标。

1.2.2 实验方法及步骤

①标本搜集：用粪常规管留取中间洁净粪便至少 1g，立即放至-80℃冰箱冻存备用。

②肠道菌群 DNA 提取及测序：基因组 DNA 提取采用 CTAB 法进行，然后，用 GeneJET 凝胶回收试剂盒（Thermo Scientific 公司）纯化 PCR 产物，并应用 Ion Plus Fragment Library Kit 48 rxns 建库试剂盒（Thermofisher 公司）进行文库的构建。最后，该文库在基于 IonS5™XL 测序平台上测序。

1.3 统计学方法

应用SPSS 24.0进行数据的统计学处理。正态分布的定量资料以 $\bar{x}\pm s$表示；非正态分布的定量资料用M（P_{25}, P_{75}）表示；定性资料用例（%）表示。正态分布的两组定量资料的比较采用独立样本 t检验；非正态分布的两组定量资料的比较采用Mann-Whitney U检验。正态分布且方差齐的多组定量资料比较采用单因素方差分析；非正态分布的多组定量资料比较采用Kruskal-Wallis检验；两两比较采用LSD-t检验。定性资料的比较采用连续性校正卡方检验或Fisher确切概率法。P<0.05为差异有统计学意义。

1.4 肠道菌群的分析方法

样本复杂度分析用于分析样本内的微生物群落多样性，通过单样本的多样性分析（Alpha 多样性）可以反映样本内的微生物群落的丰富度和多样性。chao1 指数和 ACE 指数是计算菌群丰度的指数，Shannon 指数是计算菌群多样性的指数。

主坐标分析（Principal Co-ordinates Analysis，PCoA）是通过一系列的特征值和特征向量排序从多维数据中提取出最主要的元素和结构。如果样本距离越接近，表示物种组成结构越相似，因此群落结构相似度高的样本倾向于聚集在一起。通过 PCoA 来探究不同组别间群落结构的差异，为进一步挖掘分组样本间的群落结构差异，可以对分组样本的群落结构进行差异显著性检验。

线性判别分析及影响因子（Linear discriminant analysis Effect Size, LEfSe）分析能够在组与组之间寻找具有统计学差异的 Biomarker，即组间差异显著的物种。LEfSe 是一种用于发现高维生物标识和揭示基因组特征的软件。

2 结果

2.1 一般资料

A 组共 37 例，B 组共 12 例，均为汉族，两组之间性别、年龄和 BMI 的差异均无统计学意义（P>0.05），结果见表 1。A1 组共 13 例，A2 组共 24 例，A1 组、A2 组和 B 组各组之间性别、年龄和 BMI 的差异均无统计学意义（P>0.05），结果见表 2。

表 1 A 组与 B 组一般资料的比较

Table 1 Comparison of general data between group A and group B

项目	A 组(37 例)	B 组(12 例)	X^2/(t)/[Z]值	P值
男/女[例(%)]	26/11(70.3/29.7)	6/6(50.0/50.0)	0.870	0.351
年龄(岁)	9.3±3.2	8.5±4.4	(-0.680)	0.500
BMI(kg/m^2)	17.8±3.8	16.4(15.3,18.4)	[-0.488]	0.625

表 2 A1 组、A2 组与 B 组一般资料的比较

Table 2 Comparison of general data of group A1, A2 and B

项目	A1 组(13 例)	A2 组(24 例)	B 组(12 例)	X^2/(F)值	P值
男/女[例(%)]	11/2(84.6/15.4)	15/9(62.5/37.5)	6/6(50.0/50.0)	3.425	0.178
年龄(岁)	8.4±2.9	9.9±3.3	8.5±4.4	(0.974)	0.385
BMI(kg/m^2)	17.1±2.4	18.3±4.4	16.4(15.3,18.4)	0.847	0.655

2.2 肠道菌群

2.2.1 测序与质量控制

测序得到的原始数据，存在一定比例的干扰数据，为了使信息分析的结果更加准确、可靠，首先对原始数据进行拼接、过滤，得到有效数据。Raw Reads 是指过滤掉低质量碱基的序列，Clean Reads 是指过滤嵌合体，最终用于后续分析的序列。A 组和 B 组经测序获得 Raw Reads 共 4112856 条，优化后获得 Clean Reads 共 3877216 条。

2.2.2 稀释曲线

A 组、B 组、A1 组和 A2 组四组样本的稀释曲线均趋向平坦，说明测序数据量渐进合理，可以用于后续分析，结果见图 1、图 2。

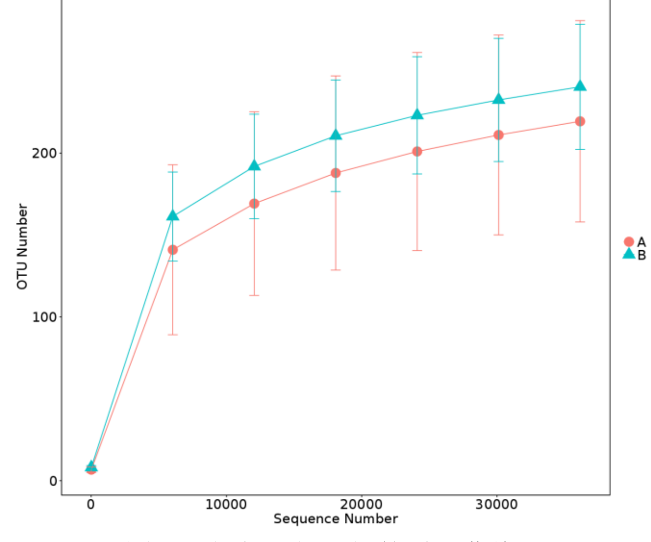


图 1 A 组与 B 组两组的稀释曲线

Figure 1 Dilution curves of group A and group B

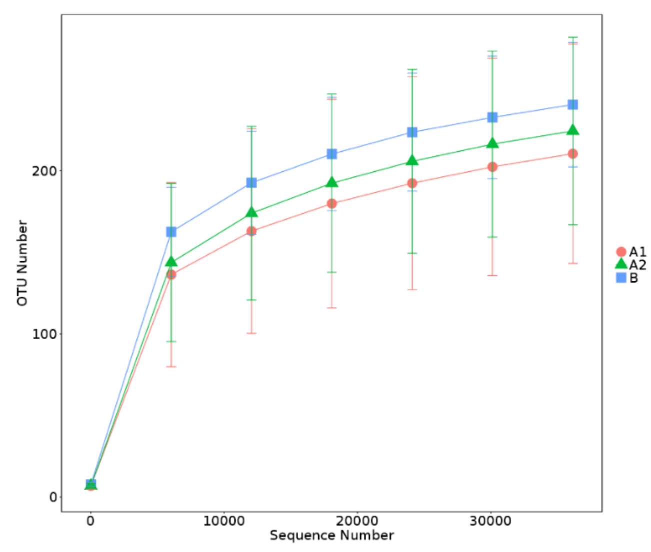


图 2 A1 组、A2 组与 B 组三组的稀释曲线

Figure 2 Dilution curves of group A1, A2 and B

2.2.3 Alpha 多样性指数

A 组和 B 组两组之间 Shannon 指数、Chao1 指数、ACE 指数的差异均无统计学意义（P>0.05），结果见表 3，提示 A 组与 B 组两组之间肠道菌群的丰度和多样性没有显著差异。A1 组、A2 组和 B 组各组之间 Shannon 指数、Chao1 指数、ACE 指数的差异均无统计学意义，结果见表 4，提示 A1 组、A2 组与 B 组各组之间肠道菌群的丰度和多样性没有显著差异。

表 3 A 组与 B 组 Alpha 多样性指数的比较

Table 3 Comparison of Alpha Diversity Index between Group A and Group B

Alpha 多样性指数	A 组(37 例)	B 组(12 例)	t/[Z]值	P值
Shannon 指数	4.6(3.6, 5.3)	5.0±0.7	[-1.744]	0.081
Chao1 指数	259.6±66.0	279.4±44.3	0.969	0.338
ACE 指数	261.5±60.6	277.1±45.3	0.817	0.418

表 4 A1 组、A2 组与 B 组 Alpha 多样性指数的比较

Table 4 Comparison of Alpha Diversity Index of Group A1, A2 and B

Alpha 多样性指数	A1 组(13 例)	A2 组(24 例)	B 组(12 例)	F值	P值
Shannon 指数	4.3±1.4	4.3±1.1	5.0±0.7	1.779	0.180
Chao1 指数	250.2±73.9	264.7±62.3	279.4±44.3	0.695	0.504
ACE 指数	254.7±68.6	265.3±57.1	277.1±45.3	0.469	0.628

2.2.4 PCoA 分析及组间群落结构差异显著性检验

A 组肠道菌群群落结构与 B 组有差异，结果见图 3。Adonis 分析表明，A 组与 B 组两组之间菌群群落结构差异有统计学意义（R^2=0.044，P=0.005）。A1 组、A2 组和 B 组三组之间肠道菌群群落结构均有差异，结果见图 4。Adonis 分析表明，A1 组与 B 组两组之间菌群群落结构差异有统计学意义（R^2=0.086，P=0.006），A2 组与 B 组两组之间菌群群落结构差异有统计学意义（R^2=0.061，P=0.006），A1 组与 A2 组两组之间菌群群落结构有差异有统计学意义（R^2=0.043，P=0.045）。

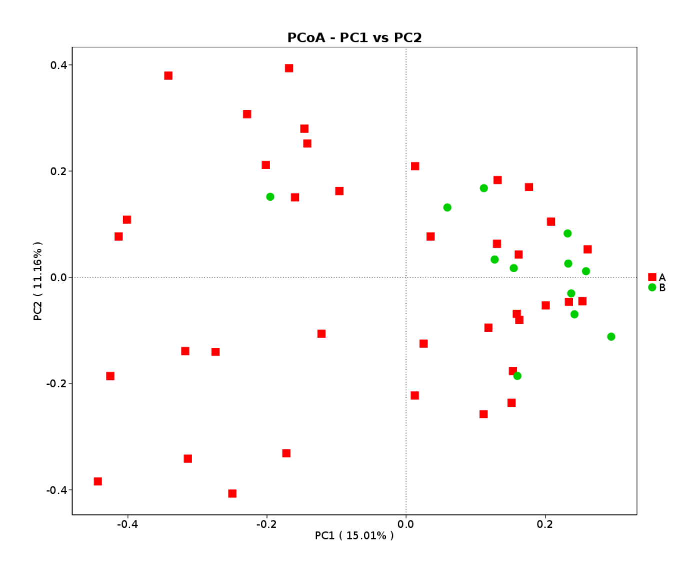


图 3 A 组与 B 组肠道菌群结构的 PCoA 分析

Figure 3 PCoA analysis of intestinal microflora structure in group A and B

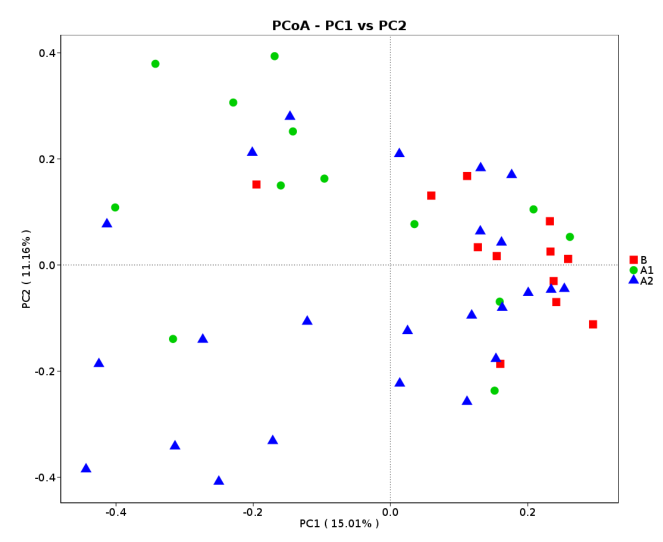


图 4 A1 组、A2 组与 B 组肠道菌群结构的 PCoA 分析

Figure 4 PCoA analysis of intestinal microflora structure in group A1, A2 and B

2.2.5 特征性微生物分析（LEfSe 分析）

A 组和 B 组进行比较，A 组在属水平上布劳特氏菌属（Blautia）、金黄杆菌属（Chryseobacterium）、Agathobacter 和罗斯伯里氏菌属（Roseburia）的微生物显著降低，巨单胞菌属（Megamonas）和肠球菌属（Enterococcus）的微生物显著增加；A 组在种水平上 Bacteroides_coprocola 和 Candidatus_Chryseobacterium_massiliae 的微生物显著降低，粪肠球菌（Enterococcus_faecalis）的微生物显著增加（LDA＞4.0），结果见图 5。A1 组和 A2 组进行比较，A1 组在属水平上纺锤状细菌属（Christensenella）和拟杆菌属（Bacteroides）的微生物显著增加，在种水平上 Christensenella_minuta、粪肠球菌（Enterococcus_faecalis）和 Bacteroides_vulgatus 的微生物显著增加；A2 组在属水平上乳杆菌属（Lactobacillus）和罗斯氏菌属（Rothia）的微生物显著增加，在种水平上唾液乳杆菌（Lactobacillus_salivarius）的微生物显著增加（LDA＞4.0），结果见图 6。

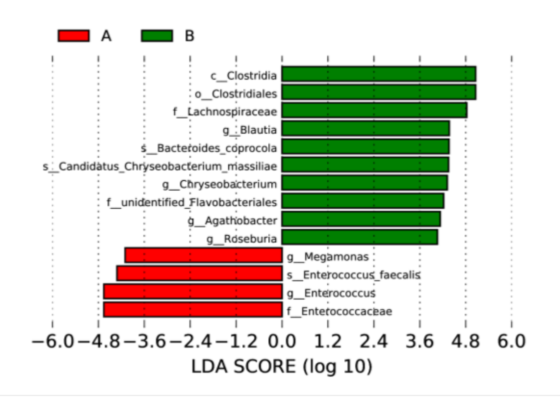


图 5 A 组与 B 组肠道菌群的 LEfSe 分析（LDA＞4.0）

Figure 5 LEfSe analysis of intestinal flora in group A and group B (LDA ＞ 4.0)

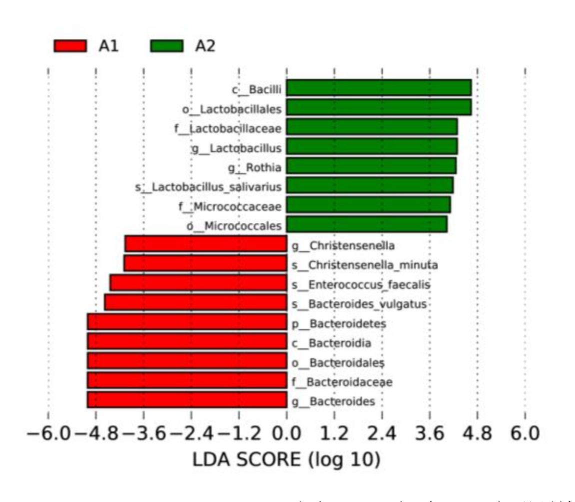


图 6 A1 组与 A2 组肠道菌群的 LEfSe 分析（LDA＞4.0）

Figure 6 LEfSe analysis of intestinal flora in group A1 and A2 (LDA ＞ 4.0)

3 讨论

人类胃肠道是一个巨大的微生物生态系统，容纳了数万亿的微生物，这些粪便微生物基因组中共有 990 万个微生物基因。宿主与微生物之间相互依赖，肠道菌群的功能有很多，比如：宿主免疫反应的成熟及调控、防止病原体过度生长、合成维生素及神经递质等化合物、消除外源毒素等。由于肠道菌群功能多样，因此逐渐在炎症性疾病、自身免疫性疾病等疾病中成为研究热点[10]。过敏性紫癜是一种免疫系统疾病，肠道菌群对机体免疫的调节有重要影响。

肠道菌群传统的测定方法无法检测到肠道中 80%的微生物。高通量测序技术，也被称为下一代测序，克服了这一限制，它可以更好的反映消化道中微生物的多样性。16S rRNA 高变区的扩增子的靶向测序是鉴定细菌类群及其相对丰度最广泛的使用方法[11]。

通过肠道菌群的 LEfSe 分析，本研究发现过敏性紫癜患儿较健康对照组罗斯伯里氏菌属、布劳特氏菌属、金黄杆菌属和 Agathobacter 显著降低，巨单胞菌属和肠球菌属显著增加。罗斯伯里氏菌属是健康人体的肠道菌群中最普遍和活跃的细菌[19]。罗斯伯里氏菌属是厚壁菌门的成员，它通过分解难消化的碳水化合物产生短链脂肪酸（包括乙酸、丙酸、丁酸等），短链脂肪酸通过增加促炎细胞因子反应的抗炎特性来调节肠道生理和免疫稳态[12]。布劳特氏菌属是革兰氏染色阳性的细菌，它通过降解多糖产生代谢产物，例如：乙酸、丁酸等[13]。Agathobacter 是革兰氏染色阳性的厌氧菌，在培养基中主要的产物是丁酸、乙酸等[14]。丁酸是结肠上皮细胞的主要能量来源，可以通过抑制核因子-kB（nuclear factor kB，NF-kB）活化来抑制粘膜中促炎细胞因子 mRNA 的表达。丁酸诱导 G 蛋白偶联受体（G-protein coupled receptor，GPCR）和下游的磷酸化 P38 丝裂原活化蛋白激酶（p-P38 mitogen activated protein kinase，MAPK）信号激活可以调节炎症通路。丁酸还能通过维持肠上皮屏障来减轻全身炎症，若肠上皮粘膜层抵抗有害细菌的能力下降，有害细菌或其代谢产物就能通过肠道屏障并侵入周围组织，从而刺激免疫系统反应。丁酸虽然不能增加肠上皮紧密连接蛋白的表达，但是丁酸增加了上皮电阻，并使紧密连接蛋白定位于细胞周围，所以，丁酸对肠道屏障有保护和修复作用。另外，丁酸也在免疫防御中发挥重要作用[12, 15]。丁酸可以诱导结肠 Treg 细胞的发育，丁酸减少会导致 Treg 细胞形成受损，导致免疫失衡[16]。Treg 细胞通过释放

抗炎细胞因子白细胞介素-10（Interleukin-10，IL-10）和转化生长因子β1（TGF-β1）来发挥其抗炎特性[17]。金黄杆菌属是一群革兰氏染色阴性的杆菌，属于条件致病菌，金黄杆菌属最常见的分离株包括产吲哚金黄杆菌、脑膜脓毒性金黄杆菌等，可引起脑膜炎、菌血症、心内膜炎等多种疾病[18]。本研究结果显示过敏性紫癜患儿较健康对照组巨单胞菌属和肠球菌属显著增加，此结果与 Wang X 等[19]和陈鹏德等[20]研究结果一致。巨单胞菌属是厚壁菌门中的一个菌属，其在肠道中发挥的作用还不明确[21]。赵锐豪等[22]研究表明巨单胞菌属在孤独症谱系障碍患儿中较健康对照组儿童明显增高。肠球菌属是革兰氏染色阳性的细菌，普遍存在于土壤、地表水和海水中，是具有致病能力的肠道共生细菌，它是重要的机会病原体，可以造成多种感染，例如泌尿道、软组织和器械相关的感染[23]。综上，过敏性紫癜患儿存在肠道菌群紊乱，表现为肠道菌群中产生丁酸的有益菌减少，而机会病原体增多，可能与过敏性紫癜的发病有密切联系。

通过肠道菌群的 LEfSe 分析，本研究发现在疾病早期过敏性紫癜无肾损伤患儿较紫癜性肾炎患儿纺锤状细菌属和拟杆菌属显著增加，紫癜性肾炎患儿较过敏性紫癜无肾损伤患儿乳杆菌属和罗斯氏菌属显著增加。纺锤状细菌属可能通过促进某些氢营养菌的定植以及向其他产生丁酸的细菌提供乙酸来影响肠道微生物的组成[24]。拟杆菌属是肠道中最主要的厌氧菌，有益的方面是拟杆菌属与宿主存在共生作用，它可以感知可用的养分并相应的调整养分代谢，还可以通过与宿主免疫系统相互作用来控制其他病原体，另一方面，它参与了许多人类的疾病，拟杆菌属是临床中重要的机会病原体，存在于大多数的厌氧菌感染中，包括菌血症和脓肿的形成[25]。乳杆菌属可以刺激免疫细胞，抑制促炎性细胞因子的分泌并诱导抑制炎症的细胞因子的产生[26]。罗斯氏菌属是革兰氏染色阳性的球菌，是一种机会病原体，可引起多种严重的感染，主要发生在免疫功能低下的宿主中[27]。综上，紫癜性肾炎患儿在疾病早期时的肠道菌群已经与过敏性紫癜无肾损伤患儿出现差异，提示疾病早期时的肠道菌群紊乱可能与紫癜性肾炎的发生有密切联系。目前国内外尚未见相关报道，且本研究样本量偏少，仍需进一步的研究来验证此结论，另外，具体机制也需要深入研究。

总的来说，过敏性紫癜患儿存在肠道菌群紊乱，表现为肠道菌群中产生丁酸的有益菌减少，而机会病原体增多；紫癜性肾炎患儿在疾病早期时的肠道菌群已经与过敏性紫癜无肾损伤患儿出现差异，提示肠道菌群紊乱与过敏性紫癜的发生发展可能有密切联系。

作者贡献　张莉负责标本、数据的收集和整理，并撰写论文初稿；张建江提出研究选题方向，负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责；窦文杰提出研究选题方向，负责论文修订；曾慧勤负责论文修订；王琴负责论文修订。

利益冲突情况　本文无利益冲突

参考文献

[1] Di Pietro G M, Castellazzi M L, Mastrangelo A, et al. Henoch-Schonlein Purpura in children: not only kidney but also lung[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2019,17(1):75.

[2] Hetland L E, Susrud K S, Lindahl K H, et al. Henoch-Schonlein Purpura: A Literature Review[J]. Acta Derm Venereol, 2017,97(10):1160-1166.

[3] Ruan W, Engevik M A, Spinler J K, et al. Healthy Human Gastrointestinal Microbiome: Composition and Function After a Decade of Exploration[J]. Dig Dis Sci, 2020,65(3):695-705.

[4] Xing P Y, Pettersson S, Kundu P. Microbial Metabolites and Intestinal Stem Cells Tune Intestinal Homeostasis[J]. Proteomics, 2020:e1800419.

[5] Collins S L, Patterson A D. The gut microbiome: an orchestrator of xenobiotic metabolism[J]. Acta Pharm Sin B, 2020,10(1):19-32.

[6] Miqdady M, Al M J, Azaz A, et al. Prebiotics in the Infant Microbiome: The Past, Present, and Future[J]. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr, 2020,23(1):1-14.

[7] Oliphant K, Cochrane K, Schroeter K, et al. Effects of Antibiotic Pretreatment of an Ulcerative Colitis-Derived Fecal Microbial Community on the Integration of Therapeutic Bacteria In Vitro[J]. mSystems, 2020,5(1).

[8] 中华医学会儿科学分会免疫学组，编辑委员会中华儿科杂志．儿童过敏性紫癜循证诊治建议[J]．中华儿科杂志，

2013,51(7):502-507.

Immunology Group, Pediatrics Branch of Chinese Medical Association, Editorial Board Chinese Journal of pediatrics. Recommendations on evidence-based diagnosis and treatment of Henoch-Schönlein purpura in children[J]. Chinese Journal of Pediatrics,2013,51(7):502-507.

[9] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 紫癜性肾炎诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志, 2017,55(9):647-651.

Nephrology Group, Pediatrics Society of Chinese Medical Association. Evidence-based guidelines for diagnosis and treatment of Henoch-Schönlein purpura nephritis(2016)[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2017,55(9):647-651.

[10] Lynch S V, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease[J]. N Engl J Med, 2016,375(24):2369-2379.

[11] Macke L, Schulz C, Koletzko L, et al. Systematic review: the effects of proton pump inhibitors on the microbiome of the digestive tract-evidence from next-generation sequencing studies[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020,51(5):505-526.

[12] Tamanai-Shacoori Z, Smida I, Bousarghin L, et al. Roseburia spp.: a marker of health?[J]. Future Microbiol, 2017,12:157-170.

[13] Li X, Yin J, Zhu Y, et al. Effects of Whole Milk Supplementation on Gut Microbiota and Cardiometabolic Biomarkers in Subjects with and without Lactose Malabsorption[J]. Nutrients, 2018,10(10).

[14] Rosero J A, Killer J, Sechovcova H, et al. Reclassification of Eubacterium rectale (Hauduroy et al. 1937) Prevot 1938 in a new genus Agathobacter gen. nov. as Agathobacter rectalis comb. nov., and description of Agathobacter ruminis sp. nov., isolated from the rumen contents of sheep and cows[J]. Int J Syst Evol Microbiol, 2016,66(2):768-773.

[15] McNabney S M, Henagan T M. Short Chain Fatty Acids in the Colon and Peripheral Tissues: A Focus on Butyrate, Colon Cancer, Obesity and Insulin Resistance[J]. Nutrients, 2017,9(12).

[16] Zhao J, Nian L, Kwok L Y, et al. Reduction in fecal microbiota diversity and short-chain fatty acid producers in Methicillin-resistant Staphylococcus aureus infected individuals as revealed by PacBio single molecule, real-time sequencing technology[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2017,36(8):1463-1472.

[17] Li B, Ren Q, Ling J, et al. The change of Th17/Treg cells and IL-10/IL-17 in Chinese children with Henoch-Schonlein purpura: A PRISMA-compliant meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2019,98(3):e13991.

[18] Izaguirre-Anariba D E, Sivapalan V. Chryseobacterium indologenes, an Emerging Bacteria: A Case Report and Review of Literature[J]. Cureus, 2020,12(1):e6720.

[19] Wang X, Zhang L, Wang Y, et al. Gut microbiota dysbiosis is associated with Henoch-Schonlein Purpura in children[J]. Int Immunopharmacol, 2018,58:1-8.

[20] 陈鹏德, 林燕, 杨洁, 等. 过敏性紫癜患儿肠道菌群结构及多样性研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2017,28(7):747-752, 757.

Chen PD, Lin Y, Yang J, et al. Study on the structure and diversity of intestinal flora in children with allergic purpura[J]. Chinese Maternal and Child Health Study, 2017,28(7):747-752, 757.

[21] Morotomi M, Nagai F, Sakon H. Genus Megamonas should be placed in the lineage of Firmicutes; Clostridia; Clostridiales; 'Acidaminococcaceae'; Megamonas[J]. Int J Syst Evol Microbiol, 2007,57(Pt 7):1673-1674.

[22] 赵锐豪, 郑鹏远, 刘思濛, 等. 孤独症谱系障碍儿童肠道菌群与行为症状的相关研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2019,21(7):663-669.

Zhao RH, Zheng PY, Liu SM, et al. Correlation between intestinal microflora and behavioral symptoms in children with autism spectrum disorder[J]. Chinese Journal of Current Pediatrics, 2019,21(7):663-669.

[23] Garcia-Solache M, Rice L B. The Enterococcus: a Model of Adaptability to Its Environment[J]. Clin Microbiol Rev, 2019,32(2).

[24] Ruaud A, Esquivel-Elizondo S, de la Cuesta-Zuluaga J, et al. Syntrophy via Interspecies H2 Transfer between Christensenella and Methanobrevibacter Underlies Their Global Cooccurrence in the Human Gut[J]. mBio, 2020,11(1).

[25] Wexler H M. Bacteroides: the good, the bad, and the nitty-gritty[J]. Clin Microbiol Rev, 2007,20(4):593-621.

[26] Sun J, Chen H, Kan J, et al. Anti-inflammatory properties and gut microbiota modulation of an alkali-soluble polysaccharide from purple sweet potato in DSS-induced colitis mice[J]. Int J Biol Macromol, 2020.

[27] Bejjanki H, Koratala A. Rothia mucilaginosa bacteremia in end-stage renal disease and solid organ transplant: the need for raised awareness[J]. Infez Med, 2019,27(1):82-84.